

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis Dosieraerosol 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß, Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder einzelne Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält:

36,3 Mikrogramm Salmeterolxinafoat entsprechend 25 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat. Dies entspricht einer abgegebenen Dosis (abgegeben aus dem Mundrohr) von 21 Mikrogramm Salmeterol und 220 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Weiß bis nahezu weiß Suspension in einem Metallbehälter

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem β_2 -Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden sowie kurzwirksamen β_2 -Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind
- oder
- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden zusammen mit langwirksamen β_2 -Agonisten ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es für den Behandlungserfolg erforderlich ist, Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis, die sie erhalten, optimal bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. **Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Wird unter zweimal täglicher Inhalation von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis 25/250 Mikrogramm pro Sprühstoß eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, zu einem anderen Salmeterol/Fluticason-Produkt einer geringeren Stärke (25/125 Mikrogramm oder 25/50 Mikrogramm) zu wechseln.**

Patienten, die einen langwirksamen β_2 -Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis heruntertitriert werden, wenn im Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Bei der möglichen Einmaldosierung sollten die Patienten, die in der Vorgeschichte nächtliche Symptome aufweisen, spätabends und die Patienten, die in der Vorgeschichte überwiegend tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Patienten sollte die Dosisstärke von einem Salmeterol/Fluticasonpropionat-Produkt verordnet werden, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticasonpropionat enthält. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines β_2 -Agonisten und/oder eines Kortikosteroids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

2-mal täglich 2 Inhalationen mit 25 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticasonpropionat.

Waren ein oder zwei Kriterien des Schweregrads nicht erfüllt, zeigte sich kein klarer Nutzen der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Inhalation von Fluticasonpropionat allein als Initialbehandlung. Im Allgemeinen bleiben inhalative Kortikoide für die meisten Patienten die erste Behandlungsempfehlung. Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis ist nicht vorgesehen für die Initialbehandlung bei leichtem Asthma bronchiale.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 12 Jahren:

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet. Für diese Patienten sollte ein anderes Salmeterol/Fluticason-Inhalationsprodukt einer geringeren Stärke (25/125 Mikrogramm oder 25/50 Mikrogramm) angewendet werden.

Spezielle Patientengruppen

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht speziell angepasst werden. Für die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Hinweise für die Anwendung

Patienten sollen zu einer ordnungsgemäßen Anwendung ihres Dosieraerosols angeleitet werden (siehe Gebrauchsinformation).

Während der Inhalation soll der Patient vorzugsweise sitzen oder stehen. Das Dosieraerosol wurde für die Anwendung in der vertikalen Position entwickelt.

Überprüfung des Dosieraerosols:

Vor der ersten Anwendung ist die Schutzkappe vom Mundstück abzuziehen, indem leicht an beiden Seiten der Kappe gedrückt wird. Das Dosieraerosol ist kräftig zu schütteln, wobei es zwischen den Fingern und dem Daumen, mit dem Daumen unten am Mundstück, festgehalten wird. Es sind Sprühstöße in die Luft auszulösen, bis der Dosisanzeiger „120“ auf einem grünen Hintergrund anzeigt. Das Dosieraerosol ist unmittelbar vor dem Gebrauch zu schütteln. Wenn das Dosieraerosol eine Woche oder länger nicht angewendet wurde, ist die Schutzkappe vom Mundstück abzuziehen und das Dosieraerosol kräftig zu schütteln (4- bis 5-mal). Während der Verwendung des Dosieraerosols zählt der Dosisanzeiger auf null herunter.

Anwendung des Dosieraerosols:

1. Abziehen der Schutzkappe vom Mundstück durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Schutzkappe.
2. Überprüfung des Dosieraerosols einschließlich des Mundstücks, innen und außen, auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern.
3. Kräftiges Schütteln des Dosieraerosols (4- bis 5-mal), um sicher zu stellen, dass mögliche lose Fremdkörper entfernt werden und die Inhaltsstoffe des Dosieraerosols gleichmäßig durchmischt sind.
4. Aufrechtes Halten des Dosieraerosols zwischen Fingern und Daumen, mit dem Daumen unter dem Mundstück.
5. Die Patienten sollten so tief ausatmen, wie es ihnen noch angenehm ist, und dann das Mundstück mit ihren Lippen fest umschließen. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, nicht auf das Mundstück zu beißen.
6. Während des Einatmens durch den Mund, den Wirkstoffbehälter fest nach unten drücken, um Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis freizusetzen, während sie gleichmäßig und tief weiter einatmen.
7. Während die Patienten den Atem anhalten, sollte das Mundstück vom Mund abgesetzt und der Finger oben vom Dosieraerosol genommen werden. Die Patienten sollten den Atem so lange anhalten wie es ihnen noch angenehm ist.
8. Für die zweite Inhalation sollten die Patienten das Dosieraerosol weiterhin aufrecht halten und ungefähr eine halbe Minute warten, bevor die Schritte 3 bis 7 wiederholt werden.
9. Unmittelbar danach sollten die Patienten die Schutzkappe richtig herum zurück auf das Mundstück setzen, indem diese bis zum Einrasten fest auf das Mundstück gedrückt wird. Dazu ist nur leichter Druck erforderlich, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

WICHTIGE INFORMATION

Die Patienten sollten die Schritte 5, 6 und 7 sorgfältig und in Ruhe durchführen. Es ist wichtig, mit dem Einatmen so langsam wie möglich zu beginnen, unmittelbar bevor das Dosieraerosol angewendet wird. Die Patienten sollten die ersten Male unter zu Hilfenahme eines Spiegels die Anwendung üben. Wenn sie einen „feinen Nebel“ sehen, der oben vom Dosieraerosol oder seitlich aus ihrem Mund kommt, sollen sie noch einmal bei Schritt 3 anfangen.

Die Patienten sollen nach jeder Anwendung dieses Arzneimittels ihren Mund mit Wasser spülen und es ausspucken, und/oder sich die Zähne putzen. Dies kann das Auftreten einer ösophagealen Candidiasis und von Heiserkeit verhindern helfen.

Die Benutzung einer Inhalationshilfe zusammen mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis wird bei Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten haben oder wahrscheinlich Schwierigkeiten haben werden, das Auslösen des Sprühstoßes mit dem gleichzeitigen Einatmen zu koordinieren. Es wird empfohlen, die Inhalationshilfe AeroChamber Plus® zusammen mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis 25/250 Mikrogramm zu verwenden, da Daten eine geeignete Kompatibilität belegen.

Die Patienten sollten in den richtigen Gebrauch und die entsprechende Pflege ihres Dosieraerosols und ihrer Inhalationshilfe ebenso wie in deren Funktionsweise eingewiesen werden, um die optimale Aufnahme der inhalierten Wirkstoffe in die Lunge zu gewährleisten. Die **Patienten sollten an der Benutzung des gleichen Inhalationshilfentyps festhalten, denn das Wechseln zwischen verschiedenen Typen von Inhalationshilfen kann Änderungen der in die Lunge eingebrachten Dosis nach sich ziehen (siehe Abschnitt 4.4).**

Eine Erstbenutzung oder ein Wechsel einer Inhalationshilfe sollte immer eine erneute Ermittlung der niedrigsten wirksamen Dosis nach sich ziehen.

Die Patienten sollten sich einen Ersatz besorgen, wenn der Dosisanzeiger die Zahl „20“ anzeigt. Der Dosisanzeiger hört bei „0“ auf zu zählen, wenn alle Sprühstöße aufgebraucht sind. Das Dosieraerosol ist zu ersetzen, wenn der Dosisanzeiger „0“ anzeigt.

Die Patienten sollten niemals versuchen, die Zahlen auf dem Dosisanzeiger zu verändern oder das Zählwerk vom Behälter zu trennen. Der Dosisanzeiger kann nicht zurückgesetzt werden und ist untrennbar mit dem Behälter verbunden.

Reinigung (ebenfalls in der Packungsbeilage ausgeführt):

Das Dosieraerosol sollte mindestens einmal in der Woche gereinigt werden.

1. Die Schutzkappe abziehen.
2. Der Metallbehälter darf nicht von der Plastikummhüllung getrennt werden.
3. Wischen Sie das Mundstück innen und außen und die Plastikummhüllung mit einem trockenen Tuch oder Papiertaschentuch ab.
4. Die Schutzkappe wieder richtig herum zurück auf das Mundstück setzen. Dazu ist nur leichter Druck erforderlich, bis die Kappe mit einem Klicken in die richtige Position einrastet.

DER METALLBEHÄLTER DARF NICHT IN WASSER GELEGT WERDEN.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis soll nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell- und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Inhalationsgeräte für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

Der Therapiebeginn mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis sollte nicht während einer Exazerbation erfolgen oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert.

Während der Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis verschlimmern.

Eine erhöhte Notwendigkeit zum Gebrauch von Bedarfsmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren) oder eine abgeschwächte Symptomlinderung nach Anwendung der Bedarfsmedikation sind Anzeichen für eine Verschlechterung der Kontrolle des Asthmas und die Patienten sollten erneut ärztlich untersucht werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmakontrolle ist potenziell lebensbedrohlich, so dass der Patient dringend von einem Arzt untersucht werden sollte. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikoiddosis in Betracht zu ziehen.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann in Betracht gezogen werden, die Dosis von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis stufenweise auf die niedrigste wirksame Dosis zu verringern. Während die Dosierung schrittweise erniedrigt wird, ist eine regelmäßige Überprüfung des Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis soll wegen des Risikos einer Exazerbation nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden.

Wie alle kortikoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose und Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen der Luftwege mit Vorsicht anzuwenden. Eine entsprechende Behandlung sollte, wenn indiziert, umgehend erfolgen.

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis kann in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen, z. B. supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen und Vorhofflimmern, und bei hohen therapeutischen Dosierungen eine geringe vorübergehende Reduktion des Serumkaliumspiegels verursachen. Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen und bei Patienten mit Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, unkorrigierter Hypokaliämie oder bei Patienten mit einer Prädisposition zu niedrigen Serumkaliumspiegeln mit Vorsicht anzuwenden.

Es ist sehr selten über einen Anstieg der Blutglucosespiegel berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), und dies sollte bei der Verordnung für Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte berücksichtigt werden.

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer β_2 -Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikoid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verschrieben werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung viel weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikoiden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein und, seltener, eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder

Aggression (besonders bei Kindern) (siehe den unteren Abschnitt zu Kindern und Jugendlichen zur weiteren Information bezüglich systemischer Effekte von inhalativen Kortikoiden bei Kindern und Jugendlichen). **Deshalb ist es wichtig, den Patienten regelmäßig zu kontrollieren und die Dosis des inhalativen Kortikoids auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.**

Die Inhalation von hohen Dosierungen inhalativer Kortikoide über einen längeren Zeitraum kann zu einer Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise führen. Sehr seltene Fälle von Nebennierenrindensuppression und akuter adrenaler Krise wurden auch bei Dosen zwischen 500 und weniger als 1000 Mikrogramm beschrieben. Eine akute adrenale Krise kann möglicherweise durch Umstände wie Verletzung, Operation, Infektion oder jede schnelle Dosisreduktion ausgelöst werden. Die Symptome sind typischerweise unspezifisch, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinsstrübung, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Während Stressperioden oder im Rahmen einer geplanten Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikoiden in Betracht gezogen werden.

Die systemische Aufnahme von Salmeterol und Fluticasonpropionat erfolgt hauptsächlich über die Lunge. Da die Anwendung einer Inhalationshilfe zusammen mit einem Dosieraerosol die Wirkstoffaufnahme in die Lunge erhöhen kann, wird darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen führen kann. Patienten sollten an der Benutzung des gleichen Inhalationshilfentyps festhalten, denn das Wechseln zwischen verschiedenen Typen von Inhalationshilfen kann Änderungen der in die Lunge eingebrachten Dosis nach sich ziehen.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticasonpropionat sollte den Bedarf an oralen Kortikoiden vermindern. Jedoch besteht für Patienten, die von oralen Kortikoiden auf die Inhalationsbehandlung umgestellt werden für einen beträchtlichen Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion. Deshalb sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt werden und die Nebennierenrindenfunktion ist regelmäßig zu kontrollieren. Patienten, die in der Vorgeschichte in Notfallsituationen hohe Dosierungen systemisch applizierter Kortikoide erhielten, können ebenfalls gefährdet sein. Die Möglichkeit einer residualen eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion sollte in Notfallsituation und bei elektiven Situationen, die Stress verursachen können, berücksichtigt werden und eine angemessene Kortikoidbehandlung in Erwägung gezogen werden. Das Ausmaß der eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion kann das Hinzuziehen eines Experten vor der Auswahl anderer Verfahren erfordern.

Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat erheblich erhöhen. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei Kombination von Fluticasonpropionat mit anderen potenten Inhibitoren des Enzyms CYP3A, einschließlich cobicistathaltiger Produkte (siehe Abschnitt 4.5).

In einer 3-jährigen Studie wurde bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD), die Salmeterol und Fluticasonpropionat als fixe Kombination mit dem Diskus/Accuhaler angewendet haben, vermehrt über Infektionen der unteren Atemwege berichtet (insbesondere Pneumonie und Bronchitis) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8). In einer 3-jährigen COPD-Studie hatten ältere Patienten, Patienten mit einem geringeren Body-Mass-Index ($<25 \text{ kg/m}^2$) und Patienten mit sehr schwerer Erkrankung ($\text{FEV}_1 < 30\%$ des Normwertes), unabhängig von der Behandlung, das größte Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln. Ärzte sollten Patienten mit COPD aufmerksam hinsichtlich der möglichen Entwicklung einer Pneumonie und anderer Infektionen der unteren Atemwege verfolgen, da sich das klinische Erscheinungsbild solcher Infektionen und einer Exazerbation häufig überschneidet. Wenn ein Patient mit schwerer COPD eine Pneumonie entwickelt hat, sollte die Behandlung mit

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis überprüft werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis wurde bei COPD-Patienten nicht bewiesen. Daher ist Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis nicht für die Behandlung von COPD-Patienten indiziert.

Die gleichzeitige systemische Anwendung von Ketoconazol erhöht die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol in hohem Maße. Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz von systemischen Wirkungen (z. B. Verlängerung des QT-Intervalls und Palpitationen) führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren soll deshalb vermieden werden, sofern der Nutzen das potenziell erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Choriooretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Kinder und Jugendliche

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2). Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass speziell für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die hohe Dosierungen von Fluticasonpropionat (typischerweise ≥ 1000 Mikrogramm pro Tag) inhalieren, ein Risiko für systemische Effekte besteht. Systemische Effekte können vor allem auftreten, wenn hohe Dosen über lange Zeiträume verschrieben werden. Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, akute adrenale Krise und Wachstumsverzögerung sowie, seltener, eine Reihe von Wirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression bei Kindern und Jugendlichen ein. Es wird angeraten, das Kind oder den Jugendlichen an einen Pädiater mit zusätzlicher Facharztausbildung in der Pneumologie zu überweisen.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die unter einer Dauerbehandlung mit einem inhalativen Kortikoid stehen, regelmäßig zu messen. **Die Dosis des inhalativen Kortikoids sollte auf die niedrigste Dosis reduziert werden, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.**

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beta-Blocker können die Wirkung von Salmeterol schwächen oder entgegenwirken. Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven β -Blockern sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt. Eine potentiell schwere Hypokaliämie kann aus einer β_2 -Agonisten-Therapie resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schweren Asthma angeraten, da diese Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen β -adrenergen Arzneimitteln kann einen potenziell additiven Effekt haben.

Fluticasonpropionat

Unter normalen Umständen werden nach inhalativer Anwendung aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus und einer hohen systemischen Clearance durch das Cytochrom CYP3A4

in Darm und Leber niedrige Plasmakonzentrationen von Fluticasonpropionat erreicht. Daher sind durch Fluticasonpropionat vermittelte, klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden erhöhten 2-mal täglich 100 mg Ritonavir (ein hochpotenter Inhibitor des Cytochrom CYP3A4) die Plasmakonzentrationen von nasal appliziertem Fluticasonpropionat um mehrere hundert Mal, mit der Folge deutlich reduzierter Serum-Kortisolspiegel. Für die inhalative Anwendung von Fluticasonpropionat liegen entsprechende Informationen nicht vor, jedoch ist ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat zu erwarten. Über Fälle von Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression wurde berichtet. Die Kombination sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen nicht überwiegt.

In einer kleinen Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol, ein etwas weniger potenter Inhibitor von CYP3A, die Fluticasonpropionat-Exposition nach einer einzelnen Inhalation um 150%. Dies reduzierte, im Vergleich mit Fluticasonpropionat alleine, das Kortisol im Plasma stärker. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenten Inhibitoren von CYP3A, wie z. B. Itraconazol und cobicistathaltige Produkte, und moderaten CYP3A Inhibitoren, wie Erythromycin, ist ebenfalls eine Zunahme der systemischen Fluticasonpropionat-Exposition und des Risikos systemischer Nebenwirkungen zu erwarten. Diese Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten in Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Salmeterol

Potente CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg oral/einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ/zweimal täglich) zeigte bei 15 Probanden über 7 Tage einen deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Salmeterol (1,4-fache $C_{\max}$ und 15-fache AUC). Dies kann zu einem Anstieg der Inzidenz von anderen systemischen Wirkungen der Behandlung mit Salmeterol (z. B. Verlängerung des QT-Intervalls und Palpitationen) führen, verglichen zu einer Behandlung mit Salmeterol und Ketoconazol allein (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch signifikante Auswirkungen wurden im Hinblick auf den Blutdruck, den Herzschlag sowie den Glucose- und Kaliumspiegel im Blut nicht beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol erhöhte nicht die Eliminationshalbwertszeit oder die Akkumulation von Salmeterol nach wiederholter Anwendung.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol soll vermieden werden, sofern der Nutzen das potenziell erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Behandlung mit Salmeterol nicht überwiegt. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko kann sich möglicherweise mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir) ergeben.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg oral/dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhalativ/zweimal täglich) zeigte bei 15 Probanden über 6 Tage eine geringe, aber nicht statistisch signifikante Erhöhung der Verfügbarkeit von Salmeterol (1,4-fache $C_{\max}$ und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten für den Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten jedoch keine Effekte von Salmeterol oder Fluticasonpropionat auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol und Fluticasonpropionat hin. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von β_2 -Rezeptoragonisten und Glukokortikoiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis bei Schwangeren sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedwedes mögliche Risiko für den Fötus.

Bei der Behandlung von Schwangeren sollte die niedrigste wirksame Dosis von Fluticasonpropionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Salmeterol und Fluticasonpropionat bzw. deren Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

Studien haben gezeigt, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat und ihre Metaboliten in die Milch lactierender Rattenweibchen übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge, die gestillt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, entweder abzustillen oder die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis zu beenden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis Salmeterol und Fluticasonpropionat enthält, können diejenigen Nebenwirkungen nach Art und Schweregrad erwartet werden, die mit jedem der beiden Wirkstoffe verbunden sind. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gemeinsamen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Häufigkeiten wurden aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet. Das Auftreten in der Placebo-Gruppe wurde nicht berücksichtigt.

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum Pneumonie Bronchitis Ösophageale Candidose	Häufig Häufig ^{1,3} Häufig ^{1,3} Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen mit den folgenden Erscheinungen: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung Angioödem (überwiegend faziales und oropharyngeales Ödem) Atembeschwerden (Dyspnoe) Atembeschwerden (Bronchospasmus) Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	Gelegentlich Selten Gelegentlich Selten Selten
Endokrine Erkrankungen	Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte	Selten ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Häufig ³ Gelegentlich ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Angst Schlafstörungen Verhaltensänderungen, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität und Reizbarkeit (überwiegend bei Kindern) Depression, Aggression (überwiegend bei Kindern)	Gelegentlich Gelegentlich Selten Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Tremor	Sehr häufig ¹ Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt Glaukom Verschwommenes Sehen	Gelegentlich Selten ⁴ Nicht bekannt ⁴
Herzerkrankungen	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien (einschließlich supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie) Vorhofflimmern Angina pectoris	Gelegentlich Gelegentlich Selten Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis Irritation der Rachenschleimhaut Heiserkeit/Dysphonie Sinusitis Paradoxe Bronchospasmus	Sehr häufig ^{2,3} Häufig Häufig Häufig ^{1,3} Selten ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Häufig ^{1,3}

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe Traumatische Frakturen Arthralgien Myalgien	Häufig Häufig ^{1,3} Häufig Häufig

¹ unter Placebo häufig berichtet

² unter Placebo sehr häufig berichtet

³ in einer COPD Studie über 3 Jahre berichtet

⁴ siehe Abschnitt 4.4

Erläuterung zu bestimmten Nebenwirkungen

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer β_2 -Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab.

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens und von Kurzatmigkeit nach der Anwendung ausgelöst werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf schnell wirksame Bronchodilatoren an und ist umgehend zu behandeln. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

Durch den Fluticasonpropionat-Anteil können bei einigen Patienten Heiserkeit und Candidiasis (Soorbefall) im Mund- und Rachenraum und, selten, im Bereich des Ösophagus auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis im Mund- und Rachenraum kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung des Arzneimittels der Mund mit Wasser ausgespült wird und/oder die Zähne geputzt werden. Bei symptomatischer Candidiasis im Mund- und Rachenraum empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzerkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis sollte währenddessen fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2). Mögliche systemische Effekte schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen ein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern können auch Angst, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen sind keine Daten zur Überdosierung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis verfügbar. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Wenn die Behandlung mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis aufgrund einer Überdosierung des β -Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikoid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, und deshalb sollten die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Eine Kaliumsubstitution sollte in Erwägung gezogen werden.

Akute Überdosierung: Die kurzzeitige Inhalation von höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen von Fluticasonpropionat kann zu einer zeitweiligen Suppression der Nebennierenrindenfunktion führen. Diese erfordert keine Notfallbehandlung, da die Nebennierenrindenfunktion innerhalb weniger Tage wiederhergestellt ist, wie durch Plasma-Kortisol-Messungen belegt wurde.

Chronische Überdosierung von inhaliertem Fluticasonpropionat: Die Nebennieren-Reserve sollte kontrolliert werden und eine Behandlung mit einem systemischen Kortikoid kann notwendig sein. Wenn eine Stabilisierung eingetreten ist, sollte die Behandlung mit einem inhalativen Kortikoid bei empfohlener Dosierung fortgeführt werden. Siehe Abschnitt 4.4: Risiko einer Nebennierenrindensuppression.

In den Fällen einer akuten als auch chronischen Überdosierung mit Fluticasonpropionat sollte die Behandlung mit einer fixen Kombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Symptome weiter fortgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, ausschließlich Anticholinergika, ATC-Code: R03AK06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis enthält Salmeterol und Fluticasonpropionat, die verschiedene Wirkmechanismen haben.

Die beiden Wirkmechanismen werden im Folgenden dargestellt.

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden) β_2 -Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des Rezeptors bindet.

Salmeterol bewirkt mit mindestens 12 Stunden eine länger anhaltende Bronchodilatation als herkömmliche kurzwirksame β_2 -Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticasonpropionat:

Das Kortikoid Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine antientzündliche Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikoidtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Prüfungen von Salmeterol und Fluticason bei Patienten mit Asthma bronchiale

Eine 12-monatige Studie („Gaining Optimal Asthma Control“, GOAL) an 3.416 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der fixen Kombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat mit einem inhalativen Kortikoid (Fluticasonpropionat) allein, um zu prüfen, ob die Zielkriterien des Asthmanagements erreichbar sind. Die Dosis des inhalativen Kortikoids allein und die Dosis der Kombination wurden alle 12 Wochen bis zum Erreichen einer ****vollständigen Asthmakontrolle** oder der Maximaldosis der Studienmedikation erhöht. Die Ergebnisse von GOAL zeigten, dass unter Behandlung mit der fixen Kombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat mehr Patienten Asthmakontrolle erreichten als Patienten unter dem inhalativen Kortikoid (ICS) allein und diese Kontrolle wurde bei einer niedrigeren Kortikoiddosis erreicht.

***Gute Asthmakontrolle** wurde schneller mit der fixen Kombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat als mit ICS allein erreicht. Die Behandlungszeit, bis 50% der Patienten erstmals eine **gute Asthmakontrolle** über eine Woche erreichten, betrug bei den mit Salmeterol und Fluticasonpropionat als fixe Kombination behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten 37 Tage. In der Subgruppe der steroid-naiven Patienten betrug die Behandlungszeit bis zur oben beschriebenen **guten Asthmakontrolle** bei den mit der fixen Kombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat behandelten Patienten 16 Tage, bei den mit ICS behandelten Patienten 23 Tage.

Die Gesamtstudienresultate zeigten Folgendes:

Patienten (in Prozent), die über 12 Monate *Gute Asthmakontrolle (GK) und **Vollständige Asthmakontrolle (VK) erreichten				
Behandlung vor Studienbeginn	Salmeterol/FP		FP	
	GK	VK	GK	VK
Keine ICS (kurzwirksame β_2 -Agonisten allein)	78%	50%	70%	40%
Niedrig dosierte ICS (≤ 500 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	75%	44%	60%	28%
Mittlere Dosis ICS (> 500 bis 1.000 Mikrogramm BDP oder entsprechende Dosis eines anderen ICS/Tag)	62%	29%	47%	16%
Gemittelte Ergebnisse über die 3 Behandlungsstufen	71%	41%	59%	28%

* Gute Asthmakontrolle; nicht mehr als 2 Tage mit einem Symptom Score größer als 1 (Symptom Score 1 definiert als „Symptome über einen kurzen Zeitraum während des Tages“), Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten an nicht mehr als 2 Tagen und nicht mehr als 4-mal/Woche, nicht weniger als 80% des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

** Vollständige Asthmakontrolle; keine Symptome, kein Gebrauch von kurzwirksamen β_2 -Agonisten, nicht weniger als 80% des Sollwertes des morgendlichen Peak Flows, kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Nebenwirkungen, die eine Änderung der Behandlung erfordern.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass Salmeterol und Fluticasonpropionat 50/100 Mikrogramm bei 2-mal täglicher Inhalation als Initialbehandlung bei Patienten mit persistierendem, mittelschwerem Asthma bronchiale, für die eine schnelle Asthmakontrolle als essentiell erachtet wird, in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie an 318 Patienten mit persistierendem Asthma im Alter von mindestens 18 Jahren wurde die Sicherheit und Verträglichkeit einer Anwendung von 2-mal täglich 2 Inhalationen (doppelte Dosierung) Salmeterol und Fluticasonpropionat über 2 Wochen untersucht. Die Studie zeigte, dass die Verdoppelung der Inhalationen der jeweiligen Wirkstärke von Salmeterol und Fluticasonpropionat für bis zu 14 Tage zu einem geringen Anstieg der durch β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen führte (Tremor: 1 Patient [1%] versus 0; Palpitationen: 6 [3%] versus 1 [<1%]; Muskelkrämpfe: 6 [3%] versus 1 [<1%]) und dass eine ähnliche Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet wurde, die auf die Anwendung von inhalativen Kortikoiden zurückzuführen ist (z. B. orale Candidiasis: 6 [6%] versus 16 [8%]; Heiserkeit: 2 [2%] versus 4 [2%]), verglichen mit der Anwendung einer Inhalation 2-mal täglich. Der geringe Anstieg der durch β -Agonisten verursachten Nebenwirkungen sollte berücksichtigt werden, wenn eine Verdoppelung der Dosierung von Salmeterol und Fluticasonpropionat bei erwachsenen Patienten, die eine zusätzliche kurzfristige (bis zu 14-tägig) inhalative Kortikoidtherapie benötigen, vom Arzt in Betracht gezogen wird.

Asthma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Die Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) war eine 28-wöchige klinische US-Studie, die die Sicherheit von Salmeterol gegenüber Placebo zusätzlich zu der üblichen Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen untersuchte. Obwohl es keine signifikanten Unterschiede beim primären Endpunkt der kombinierten Anzahl von atemwegsbedingten Todesfällen und atemwegsbezogenen lebensbedrohlichen Ereignissen gab, zeigte die Studie einen signifikanten Anstieg von asthmabedingten Todesfällen bei Patienten, die Salmeterol erhielten (13 Todesfälle bei 13.176 Patienten, die mit Salmeterol behandelt wurden im Vergleich zu 3 Todesfällen bei 13.179 Patienten unter Placebo). Die Studie wurde nicht entwickelt, um die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von inhalativen Kortikoiden zu untersuchen, und nur 47% der Probanden berichteten von der Anwendung von inhalativen Kortikoiden zu Studienbeginn.

Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP gegenüber FP allein bei Asthma

Zwei multizentrische 26-wöchige Studien wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP gegenüber FP allein zu untersuchen; eine Studie mit erwachsenen und jugendlichen Probanden (AUSTRI-Studie) und die andere Studie bei Kindern im Alter von 4-11 Jahren (VESTRI-Studie). In beiden Studien hatten die eingeschlossenen Studienteilnehmer mittelschweres bis schweres persistierendes Asthma mit einer Vorgeschichte von asthmabedingten Krankenhauseinweisungen oder Asthma-Exazerbationen im Vorjahr. Das primäre Ziel der Studie war zu untersuchen, ob der Zusatz von LABA zur ICS-Therapie (Salmeterol-FP) im Vergleich zur ICS-Therapie allein (FP) nicht unterlegen war im Hinblick auf das Risiko von schweren asthmabedingten Ereignissen (asthmabedingte Krankenhauseinweisungen, endotracheale Intubation und Tod). Ein sekundäres Ziel dieser Studien war es zu untersuchen, ob die Wirksamkeit von ICS/LABA (Salmeterol-FP) der ICS-Therapie allein (FP) in Bezug auf schwere Asthma-Exazerbationen überlegen ist (definiert als Verschlechterung von Asthma, mit zusätzlichem Bedarf an systemischen Kortikoiden für mindestens 3 Tage oder einen stationären oder ambulanten Aufenthalt im Krankenhaus wegen Asthma, das zusätzlich mit systemischen Kortikoiden zu behandeln ist).

Insgesamt 11.679 und 6.208 Probanden wurden jeweils der AUSTRI- und VESTRI-Studie randomisiert zugeteilt und entsprechend behandelt. Eine Nicht-Unterlegenheit wurde in beiden Studien erreicht für den primären Endpunkt bezogen auf die Sicherheit (siehe Tabelle unten).

Schwere asthmabedingte Ereignisse in den 26-wöchigen AUSTRI und VESTRI Studien

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP allein (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP allein (n = 3.101)
Kombinierter Endpunkt (asthmabedingte Krankenhauseinweisung, endotracheale Intubation oder Todesfälle)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Todesfälle	0	0	0	0
Asthmabedingte Krankenhauseinweisung	34	33	27	21
Endotracheale Intubation	0	2	0	0

^a Wenn der resultierende obere Schätzwert des 95 % KI für das relative Risiko kleiner als 2,0 war, wurde Nicht-Unterlegenheit festgestellt.

^b Wenn der resultierende obere Schätzwert des 95 % KI für das relative Risiko kleiner als 2,675 war, wurde Nicht-Unterlegenheit festgestellt.

Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt zeigten beide Studien eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation für Salmeterol-FP im Vergleich zu FP, jedoch nur AUSTRI erfüllte statistische Signifikanz:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP allein (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP allein (n = 3.101)
Anzahl der Patienten mit Asthma-Exazerbation	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Kinder und Jugendliche

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2). Die folgende Information bezieht sich auf eine niedrigere Dosis der fixen Kombination dieser beiden Wirkstoffe, das heißt eine Dosierung und Stärke, die es von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis nicht gibt.

In der Studie SAM101667 bei 158 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren mit symptomatischem Asthma ist die Kombination von Salmeterol/Fluticasonpropionat ebenso wirksam wie die Verdoppelung der Dosis von Fluticasonpropionat bezogen auf Symptomkontrolle und Lungenfunktion. Diese Studie war nicht dafür vorgesehen, die Wirkung auf Exazerbationen zu untersuchen.

In einer randomisierten Studie bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren [n=428] wurde Salmeterol/Fluticasonpropionat Diskus (50/100 Mikrogramm, eine Inhalation zweimal täglich) mit Salmeterol/Fluticasonpropionat Dosieraerosol (25/50 Mikrogramm, zwei Inhalationen zweimal täglich) über eine 12-wöchige Behandlungsphase verglichen. Die adjustierten mittleren Veränderungen vom Ausgangswert des expiratorischen Spitzenflusses am Morgen waren über die 1.-12. Woche 37,7 l/min in der Diskus-Gruppe und 38,6 l/min in der Dosieraerosol-Gruppe. Verbesserungen hinsichtlich der Tage ohne Bedarfsmedikation und Symptome konnten ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol-FP Dosier-Aerosol (50/25 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal täglich) gegenüber FP allein (50 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal täglich) bei japanischen pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren) mit

infantile Bronchialasthma zu bewerten, wurde eine multizentrische, achtwöchige, doppelblinde Studie durchgeführt. 99% (148/150) und 95% (142/150) der Patienten, die randomisiert wurden und Salmeterol-FP beziehungsweise FP allein erhielten, schlossen die doppelt blinde Phase der Studie ab. Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Salmeterol-FP-Dosier-Aerosol (50/25 Mikrogramm, 1 oder 2 Inhalationen zweimal täglich) wurde in einem 16-wöchigen offenen, verlängerten Behandlungszeitraum untersucht. 93% (268/288) beendeten die Verlängerungsperiode. Die Studie erreichte ihren primären Wirksamkeitseindpunkt - die mittlere Veränderung des Asthmasymptom-Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert (Doppelblindphase) - nicht. Es wurde keine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten von Salmeterol-FP gegenüber FP gezeigt (95% CI [-2,47; 0,54], p = 0,206). Im Sicherheitsprofil gibt es keine offensichtlichen Unterschiede von Salmeterol-FP und FP allein (8-wöchige Doppelblindperiode); außerdem wurden bei der Anwendung von Salmeterol-FP in der 16-wöchigen Open-Label Verlängerungsperiode keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Salmeterol-FP reichen jedoch nicht aus, um das Nutzen/Risiko-Verhältnis bei Kindern unter 4 Jahren zu ermitteln.

Fluticasonpropionathaltige Arzneimittel zur Behandlung von Asthma während der Schwangerschaft

Eine retrospektive epidemiologische Kohortenstudie unter Verwendung elektronischer Patientenakten aus dem Vereinigten Königreich wurde durchgeführt, um das Risiko von schweren angeborenen Fehlbildungen festzustellen und zwar nach Gabe von inhalativem FP allein und der Kombination Salmeterol-FP im ersten Trimester bezogen auf nicht-FP-haltige inhalative Kortikosteroide. In diese Studie wurde kein Placebo-Vergleichspräparat eingeschlossen.

In der Asthma-Kohorte von 5362 Schwangerschaften unter ICS-Behandlung wurden 131 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert; 1612 (30 %) Schwangere waren mit FP oder Salmeterol-FP behandelt worden, von denen 42 diagnostizierte schwere angeborene Fehlbildungen identifiziert wurden. Die angepasste Odds Ratio für schwere angeborene Fehlbildungen, die nach einem Jahr diagnostiziert wurden, war 1,1 (95% KI: 0,5-2,3) für FP-exponierte vs. nicht-FP-, ICS-exponierte Schwangere mit mittelschwerem Asthma und 1,2 (95% KI: 0,7-2,0) für Schwangere mit beträchtlichem bis schwerem Asthma. Es wurde kein Unterschied im Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Behandlung im ersten Trimester mit FP allein gegenüber Salmeterol-FP identifiziert. Das absolute Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen über den gesamten Schweregrad von Asthma reichte von 2,0 bis 2,9 bezogen auf 100 FP-exponierte Schwangerschaften, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen einer Studie von 15.840 Schwangerschaften ohne Asthma-Therapie in der General Practice Research Database (2,8 Ereignisse schwerer angeborener Fehlbildungen pro 100 Schwangerschaften).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach inhalativer Anwendung von Salmeterol und Fluticasonpropionat in Kombination war die Pharmakokinetik jedes einzelnen Bestandteils mit der Kinetik vergleichbar, die sich bei voneinander getrennter Anwendung ergab. Daher kann bei der Beurteilung der Pharmakokinetik jeder einzelne Wirkstoff getrennt betrachtet werden.

Salmeterol

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, deshalb geben Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol sind außerdem nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutischer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 pg/ml oder weniger) erreicht werden, die mit den verfügbaren Messmethoden technisch schwer zu bestimmen sind.

Fluticasonpropionat

Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von inhaliertem Fluticasonpropionat bei gesunden Probanden liegt im Bereich von ca. 5 bis 11% der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma bronchiale ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticasonpropionat beobachtet worden.

Die systemische Aufnahme findet hauptsächlich über die Lungen statt, und anfangs schnell, dann verzögert. Der Rest der inhalierten Dosis kann zwar verschluckt werden, trägt aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des vor-systemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, was eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 1% zur Folge hat. Es zeigt sich ein linearer Anstieg der systemischen Exposition mit Erhöhung der inhalierten Dosis.

Fluticasonpropionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1.150 ml/min), ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State (ca. 300 l) und eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91%.

Fluticasonpropionat wird sehr schnell aus dem Blutkreislauf entfernt. Hauptsächlich geschieht dies durch Metabolisierung durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 zu einem inaktiven Carboxylsäurederivat. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch in den Fäzes gefunden.

Die renale Clearance von Fluticasonpropionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5% wird in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2). Die folgende Information bezieht sich auf eine niedrigere Dosis der fixen Kombination dieser beiden Wirkstoffe, das heißt eine Dosierung und Stärke, die es von Salmeterol/Fluticasonpropionat Devatis nicht gibt.

Bei 31 Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren mit leichtem Asthma wurde die Wirkung einer 21-tägigen Behandlung mit der fixen Kombination von Salmeterol und Fluticasonpropionat Evohaler 25/50 Mikrogramm verabreicht mittels Dosieraerosol (2-mal täglich 2 Sprühstöße mit oder ohne Inhalationshilfe) oder mit der fixen Kombination von Salmeterol/Fluticasonpropionat Diskus 50/100 Mikrogramm verabreicht mittels Inhalationspulver (2-mal täglich 1 Inhalation) ausgewertet.

Die systemische Verfügbarkeit von Fluticasonpropionat war für das Dosieraerosol, in der Anwendung zusammen mit der Inhalationshilfe (107 pg h/ml [95% CI: 45,7; 252,2]), vergleichbar mit dem Inhalationspulver via Diskus (138 pg h/ml [95% CI: 69,3; 273,2]), aber geringer für das Dosieraerosol ohne Inhalationshilfe (24 pg h/ml [95% CI: 9,6; 60,2]).

Die systemische Verfügbarkeit von Salmeterol war für das Dosieraerosol ohne Inhalationshilfe, das Dosieraerosol mit Inhalationshilfe und für das Inhalationspulver via Diskus vergleichbar (126 pg h/ml [95% CI: 70, 225], (103 pg h/ml [95% CI: 54, 200], (110 pg h/ml [95% CI: 55, 219]).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit getrennt verabreichtem Salmeterol und Fluticasonpropionat ableiten lassen, waren Effekte im Zusammenhang mit übersteigerten pharmakologischen Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikoide Missbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen

Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Tierexperimentelle Studien mit Salmeterol haben nur bei hohen Expositionsspiegeln eine embryofötale Toxizität gezeigt. Bei Ratten wurden bei gleichzeitiger Anwendung in Dosierungen, die bekanntlich mit Glukokortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, erhöhte Häufigkeiten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicalis) sowie eine unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt. Weder Salmeterolxinafoat noch Fluticasonpropionat haben irgendein Potenzial für Genotoxizität gezeigt.

Das FCKW-freie Treibmittel Norfluran zeigte bei einer Vielzahl von Tierspezies, die über Zeiträume von 2 Jahren täglich exponiert wurden, in sehr hohen Dampfkonzentrationen, die weit über denen lagen, denen Patienten möglicherweise ausgesetzt sind, keine toxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Treibmittel: Norfluran (HFA 134a)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Der Metallbehälter enthält eine Druckgasinhalation. Vor Temperaturen über 50°C und direkter Sonnenbestrahlung schützen. Den Metallbehälter nicht durchbohren oder verbrennen, auch wenn er leer ist.

Wie bei den meisten inhalativen Arzneimitteln in Druckgasbehältern aus Metall kann die therapeutische Wirkung des Arzneimittels abnehmen, wenn der Behälter kalt ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Suspension ist in einem innen lackierten 14 ml Aluminium-Druckbehälter enthalten, der mit einem Dosierventil versiegelt ist. Die Metallbehälter werden in Kunststoff-Mundrohre gesteckt, die ein Mundstück mit einem integrierten Zerstäuber haben und mit einer Schutzkappe versehen sind. Der Behälter ist mit einem Dosisanzeiger versehen, welcher die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße des Arzneimittels anzeigt. Die Zahl erscheint in einem Fenster an der Vorderseite des Kunststoff-Mundrohres. Wenn der Dosisanzeiger noch 40 verbleibende Dosen anzeigt, ändert sich die Hintergrundfarbe von grün auf rot.

Ein Metallbehälter gibt 120 Sprühstöße ab.

Die Dosieraerosole sind in Faltschachteln eingepackt und enthalten:

- 1 x 1 Dosieraerosol mit 120 Sprühstößen
- oder 2 x 1 Dosieraerosol mit 120 Sprühstößen
- oder 3 x 1 Dosieraerosol mit 120 Sprühstößen
- oder 10 x 1 Dosieraerosol mit 120 Sprühstößen (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Devatis GmbH
Spitalstr. 22
79539 Lörrach
Tel.: 07621 9145740
Fax: 07621 9145720

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200727.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig